

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1923-1924 — N° 150

DE
L'ADMINISTRATION DE LA BELLADONE
ET DE LA CAFÉINE

AU COURS DU TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE

PAR LE GARDENAL

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Mention " MÉDECINE "

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 30 Juillet 1924

PAR

Nicola B. MILANOVITCH

Né à CHABATZ (Serbie), le 15 avril 1898.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CRUCHET, professeur	<i>Président.</i>
		VERGER, professeur	{ <i>Juges.</i>
		PETGES, professeur	
		BONNIN, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
17, RUE POQUELIN-MOLIÈRE, 17

1924

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1923-1924 — N° 150

DE
L'ADMINISTRATION DE LA BELLADONE
ET DE LA CAFÉINE

AU COURS DU TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE

PAR LE GARDENAL

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Mention " MÉDECINE "

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 30 Juillet 1924

PAR

Nicola B. MILANOVITCH

Né à CHABATZ (Serbie), le 15 avril 1898.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CRUCHET, professeur	Président.
		VERGER, professeur	Juges.
		PETGES, professeur	
		BONNIN, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET

17, RUE POQUELIN-MOLIÈRE, 17

1924

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS... Doyen.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, ARNOZAN, POUSSON.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.	VERGER.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	CASSAËT.	Médecine expérimentale.	FERRÉ.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.	LAGRANGE
id.	VILLAR.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	N.
Pathologie et thérapeutique générales	CRUCHET.	Clinique gynécologique	BÉGOUIN.
Clinique d'accouchements.	RIVIÈRE.	Clinique médicale des maladies des enfants.	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale	DENIGÈS.
Anatomie.	PICQUÉ.	Physique pharmaceutique.	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clinique des malad. exotiques	LE DANTEC.
Physiologie.	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	W. DUBREUILH
Hygiène.	AUCHÉ.	Pathol. ext. et chirurg. opératoire et expériment.	GUYOT
Médecine légale et déontologie.	LANDE.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE
Physique biologique et clin. d'électricité médicale	BERGONIE.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURE.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	BARTHE
Botanique et matière médicale.	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	SELLIER
Pharmacie	DUPOUY.		

MM. PRINCETEAU (Anatomie). — LABAT (Pharmacie). — CARLES (Thérapeutique et pharmacologie).
PETGES (Vénérologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie et embryologie.	VILLEMIN.	Médecine générale.	MICHELEAU.
Histologie	LACOSTE.	id.	BONNIN.
Physiologie.	DELAUNAY.	Maladies mentales	PERRENS.
Anatomie pathologique	MURATET.	Chirurgie générale.	ROCHER.
Parasitologie et sciences naturelles.	R. SIGALAS.	id.	DUVERGEY.
id.	N.	id.	PAPIN.
Physique biologique et médicale.	RECHOU.	id.	JEANNENEY
Chimie biologique et médicale	N.	Obstétrique.	PERY.
Médecine générale.	MAURIAC.	id.	FAUGÈRE.
id.	LEURET.	Ophtalmologie	TEULIÈRES.
id.	DUPERIÉ.	Oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
id.	CREYX.	Pharmacie	GOLSE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire	CAVALIÉ.	Démonstrations et préparations pharmaceutiques	LABAT.
Médecine opératoire.	JEANNENEY.	Chimie pharmaceutique.	GOLSE.
Accouchements.	PERY.	Chimie analytique	N.
Ophtalmologie	CABANNES.	Hygiène appliquée.	N.
Puériculture	ANDÉRODIAS.		

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes... MM. ROCHER.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle... GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON REGRETTÉ FRÈRE YVAN

MORT DES SUITES DE BLESSURES AFFREUSES DUES AUX BALLES « DUM-
DUM » A LA BATAILLE DE KONATITZA LE 15 NOVEMBRE 1914

Pouvais-je oublier le souvenir de mon
chér frère aîné, enlevé si brutalement à
l'affection des siens par les balles traîtresses
« des prétendus civilisés germaniques ».

Son exemple de bravoure, de vaillance et
d'abnégation me guidera toujours dans l'ac-
complissement de mon devoir.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de mon affection filiale
et de ma reconnaissance pour les lourds sacri-
fices qu'ils se sont imposés pour assurer mon
avenir.

A MADAME ET MONSIEUR GEORGES GUYER

« MES CHERS TANTE ET ONCLE ADOPTIFS »

Puisse cette première marque de mon
amitié sincère et de mon affection profonde
vous assurer, mes nobles Amis, mon éter-
nelle reconnaissance pour l'appui moral et
les bienfaits que vous m'avez prodigués, me
permettant ainsi de mener à bonne fin mes
études médicales.

A MON FRÈRE COSTA ET A MA BELLE-SŒUR

En témoignage de mon affection sincère.

A MA SŒUR DRAGA

A MES FRÈRES DRAGOSLAV ET DOUCHAN

A MES COUSINES BLANCHE ET GEORGETTE

A MON COUSIN HENRI

En témoignage de mon dévouement et de
mon affection fraternelle.

A LA FAMILLE DE MON REGRETTÉ ET VÉNÉRÉ AMI

MONSIEUR GUSTAVE BALLANGER

Notaire à Jonzac (Charente-Inférieure).

Dont l'amitié et la bonté furent pour moi
un soutien moral de premier ordre.

MEIS ET AMICIS

A MES MAÎTRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES HÔPITAUX DE BORDEAUX

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. CRUCHET

*Professeur de Pathologie et de Thérapeutique générales à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548615_0015

AVANT-PROPOS

Notre plume sera-t-elle capable de traduire les sentiments que nous éprouvons au moment où nous allons quitter notre seconde patrie, la France, et la chère famille, la Faculté. Essayer de démêler ces sentiments serait au-dessus de notre force; mais pouvons-nous nous en aller sans vous dire, chers amis français, toute notre reconnaissance pour les bienfaits que vous avez su donner à un être égaré parmi vous par la tourmente des événements extraordinaires ?

L'âme meurtrie, le cœur blessé, las de la vie, découragé par l'abandon du sol natal, forcé de quitter tout ce qui nous reliait au cher passé, nous nous sommes laissé aller à la dérive, vers l'inconnu... L'angoisse étreignait notre cœur, l'avenir mystérieux nous épouvantait !... La seule consolation était la présence de notre famille, hélas, incomplète. Notre cher et vénéré père ne se lassait pas de nous encourager; nous nous rappellerons toujours l'énergie farouche de cette noble figure, qui, malgré les fatigues morales, physiques, et son âge avancé, nous donnait l'exemple d'endurance et stimulait sans cesse nos forces défaillantes. Comment oublier ces heures tragiques et les paroles de notre père : « Ne vous découragez pas, mes enfants, la côte Adriatique est là et la France nous attend. » La France ! Comme déjà ce nom sonnait agréablement à nos oreilles.

Enfin, notre peine touchait à sa fin. Par une après-midi ensoleillée, nous arrivâmes sur la côte où la foule grouillante et affamée dirigeait sans cesse son regard vers l'horizon, d'où devait arriver son salut... Un cri délirant déchira l'air ! Des taches noires dans le lointain s'agrandissaient de plus en plus,

et bientôt nous reconnûmes les bateaux dont les grands mâts portaient le signe libérateur : « le drapeau tricolore. » Combien il est difficile de traduire l'émotion qui nous étreignait en prenant contact avec ces nobles figures des marins français. Ces hommes, au risque de leur vie, venaient sauver leurs frères d'armes et leurs amis de toujours.

Nous nous rappellerons toujours le premier repos si doux au milieu d'eux. Est-il besoin de dire que tous, sans distinction de grade, se prodiguèrent pour remonter notre courage, pour consoler notre douleur de la patrie perdue. Messieurs, nous ne pouvons passer sous silence ce premier moment sur le sol français, premier épisode aussi d'une hospitalité amicale que nous réservaient la belle île de Corse et la France tout entière.

Hélas, fastidieux serait de vous raconter les phases successives de notre séjour parmi vous. Mais sachez, cher amis français, que l'amitié scellée aux moments tragiques où nos deux nations luttaient côte à côte pour la liberté ne s'est jamais démentie et restera toujours telle dans l'avenir. Voilà pourquoi il nous est pénible de penser que, dans quelques jours, nous ne serons plus au milieu de nos amis. Nous partirons en Serbie, tout imprégné de votre culture noble et élevée par ses beaux principes de liberté, d'égalité et de fraternité.

Avant de vous quitter, nous tenons à vous dire que le rare bonheur que nous eûmes de vivre avec vous et celui d'apprendre à vous connaître, feront de nous le propagateur inlassable de votre influence si bienfaisante pour le développement d'une jeune nation. Là-bas, vous êtes connus et aimés, mais ne faut-il pas entretenir cette amitié pour les heures si incertaines de l'avenir ? Vous avez fait de nous un adepte enthousiaste et nous sommes fier d'être élève de votre science si éclairée et hautement appréciée dans le monde entier.

Ne devons-nous pas tout cela à nos chers maîtres de la Faculté et des hôpitaux dont les leçons magistrales ont su éveiller en nous le goût pour cette noble science, la médecine ? Nous sommes très heureux de pouvoir rendre ici à nos

chers maîtres, sans distinction aucune, le modeste hommage de notre grande admiration et de notre reconnaissance pour l'accueil bienveillant qu'ils nous ont toujours témoigné.

Devoir bien agréable de remercier particulièrement notre cher et vénéré maître M. le professeur Cruchet, qui a bien voulu se charger d'abord de notre enseignement primaire lorsque, jeune élève, nous eûmes le bonheur d'être affecté à son service. Et cet accueil bienveillant nous fut assuré durant toutes nos études. Aussi, notre première idée fut d'aller vers lui pour qu'il préside notre thèse.

Merci, notre cher maître, de cette marque de sympathie, et permettez-nous de vous dire que votre élève vous en gardera une reconnaissance éternelle et fera tout son possible pour justifier la confiance que vous avez mise en lui.

PLAN

INTRODUCTION.

I. *Considérations générales sur la thérapeutique de l'épilepsie :*

- 1° Anciennes méthodes ;
- 2° Traitements modernes.

II. — *Les associations médicamenteuses dans le traitement du mal comitial.*

III. — *L'adjonction de la belladone et de la caféine au gardenal chez les épileptiques :*

- 1° Mode d'emploi ;
- 2° Indications thérapeutiques ;
- 3° Contre-indications ;
- 4° Observations ;
- 5° Interprétation des résultats cliniques.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

DE

L'ADMINISTRATION DE LA BELLADONE

ET DE LA CAFÉINE

AU COURS DU TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE PAR LE GARDENAL

INTRODUCTION

Le problème de la thérapeutique des affections graves du système nerveux réputées incurables a de tout temps préoccupé le monde et suscité de très nombreuses recherches.

Parmi ces maladies inexorables sur lesquelles se sont portés principalement les efforts, l'épilepsie tient une des premières places sinon la plus grande. Depuis le temps où les comices étaient suspendus lorsqu'un assistant venait à tomber du mal sacré, le public en général et les médecins en particulier ont été profondément impressionnés par la nature de cet étrange mal.

Les tentatives pour trouver un remède à ses manifestations se sont multipliées et les pratiques mystiques les plus étranges ont ouvert la voie à la thérapeutique.

Très longtemps empirique et borné d'abord à n'être que symptomatique, le traitement pensa faire un immense pro-

grès le jour où, vers le milieu du xix^e siècle, Locock découvrit les propriétés antiépileptiques du bromure de potassium. Ce fut alors un véritable enthousiasme pour une méthode qui, avec l'adjuvant du régime des chlorurés, donnait certes des succès appréciables dans une maladie que l'on considérait comme fatale. Mais ce furent bientôt, sous l'influence de Gilles de la Tourette, les exagérations de la bromuration intensive, on s'aperçut bien vite que les inconvénients du médicament étaient loin d'être négligeables et l'on revint à des doses plus réduites.

La thérapeutique de l'épilepsie en était encore, avant la guerre, réduite à la seule action bien précaire des bromures quand apparurent deux méthodes nouvelles dont l'efficacité s'affirmait de beaucoup supérieure. La méthode des tartrates borico-potassique et celle du traitement par les dérivés uréiques.

Cette dernière, découverte en Allemagne vers 1913, et pratiquée en France pour la première fois dès cette même époque à Bordeaux par notre maître, M. le professeur Abadie, donna dès l'origine des succès inespérés. Suspendue pendant la guerre par suite des difficultés d'ordre matériel, son application fut reprise dès la cessation des hostilités aussitôt que l'industrie française put préparer le produit nécessaire sous forme de gardenal destiné à remplacer le luminal allemand.

C'est depuis 1919 que date surtout l'extension d'une méthode dont les essais bordelais n'avaient pas eu le retentissement mérité. Les communications des auteurs parisiens sur ce sujet se multipliaient rapidement. Tout le monde s'affirmait d'accord sur la valeur incomparable de cette thérapeutique moderne de l'épilepsie.

Mais à côté des incommensurables avantages offerts par l'emploi de la phényléthylmalonylurée, quelques inconvénients étaient bientôt signalés, parmi lesquels le danger de la suppression brusque du médicament et toute une série de petits accidents d'intolérance aux doses relativement élevées nécessaires pour obtenir la suspension des accidents épileptiques.

Dès 1920, un ancien élève de l'école bordelaise, le docteur Ducoste, signalait à la Société médico-psychologique de Paris l'avantage que l'on pouvait retirer de l'adjonction au gardenal d'autres médicaments antiépileptiques. Dans une note complémentaire, il concrétisait ses idées et indiquait la caféine et la belladone comme le mieux susceptibles de parer aux dangers et aux inconvénients du gardenal.

Ces essais d'administration de belladone et caféine, au cours du traitement de l'épilepsie par la phényléthylmalonylurée ont été, nous le savons, poursuivis avec succès par M. Ducoste lui-même. Ils ont été renouvelés à Bordeaux par M. le docteur Molin de Teyssieu dans sa clientèle privée et sur les malades du service régional de neuro-psychiatrie. Nous avons pensé, sur ses conseils, que les résultats de cette expérimentation méritaient d'être publiés. Il a bien voulu nous les confier pour en faire le sujet de notre thèse inaugurale, nous l'en remercions bien vivement ainsi que notre maître, le professeur Cruchet, qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre soutenance.

Il ne s'agit pas, dans notre travail, de l'étude systématiquement laudative d'un produit spécialisé, nous exposerons sans parti pris les résultats cliniques d'un procédé de thérapeutique magistrale, qui semble avoir donné entre les mains de son promoteur des résultats encourageants.

Considérations générales sur la thérapeutique de l'épilepsie.

Nous allons brièvement passer en revue les problèmes thérapeutiques que pose la question de l'épilepsie. Ce résumé au cours duquel nous exposerons l'historique de la question permettra de se rendre compte des étapes parcourues depuis l'application des anciennes pratiques rituelles destinées à combattre le mal sacré jusqu'à la thérapeutique véritablement spécifique par les dérivés uréiques.

Le traitement de l'épilepsie doit viser à remplir une triple indication. Il doit tendre à instituer un régime et une hygiène favorables au malade, il doit chercher à agir directement sur la cause intime du syndrome comitial. Il doit enfin attaquer directement les manifestations extérieures de la maladie.

Nous nous sommes inspiré, pour la rédaction de ce chapitre, de l'ouvrage de Cestan qui constitue la meilleure et la plus moderne mise au point de la question. Les considérations concernant une hygiène et la diététique d'une part, et celles visant les médications étiologiques, d'autre part, seront traitées plus sommairement, ne se rattachant qu'indirectement à notre sujet. Nous examinerons avec plus de détails les médications sédatives et, parmi les modernes, plus spécialement la médication uréique.

Régime et hygiène des épileptiques. — L'indication à remplir consiste à supprimer dans la vie de l'épileptique tout ce qui peut augmenter son hyperexcitabilité cérébrale ou donner naissance aux causes infectieuses et toxiques déclanchant habituellement des manifestations comitiales.

L'alimentation ne comprendra aucun des mets ou boissons excitants. L'alcool sous toutes ses formes doit être interdit, le comitial doit être un buveur d'eau. Principalement lorsque son foie sera défaillant, toute préparation culinaire riche en toxines ou génératrice des fermentations intestinales sera soigneusement écartée. Les fonctions gastro-intestinales seront particulièrement surveillées. La constipation devra être poursuivie avec persévérance. Il ne sera pas inutile de stimuler de temps en temps le foie avec divers cholagogues.

Le régime des chlorurés, particulièrement désagréable au malade, a été préconisé par Richet et Toulouse. Il permet de réduire très sensiblement les quantités de bromure administré, il diminue les signes d'intolérance au médicament mais il a l'inconvénient, en dehors du dégoût rapide qu'il inspire, de réduire la zone de tolérance du bromure. Son efficacité dans le traitement par le gardénal, qui doit nous occuper, n'est nullement démontrée.

L'épileptique doit, en outre, mener une vie régulière. éviter les fatigues, le surmenage, les excès de toutes sortes, les émotions vives, les abus, le plaisir sexuel. Toutes les causes de congestion encéphalique sont à redouter. Nous renvoyons à l'intéressant article d'Hartemberg, sur les causes provocatrices des paroxysmes épileptiques, pour connaître quelles peuvent être toutes les circonstances à éviter chez un épileptique. L'étude individuelle de chaque malade fournit d'ailleurs, sur ce point, les meilleures indications.

Médication étiologique. — Les médications étiologiques sont destinées à s'adresser directement à la cause reconnue ou présumée de l'épilepsie. Elles sont de trois types : chirurgicales, médicales et physiothérapiques.

Les méthodes chirurgicales se proposent d'aller atteindre la lésion provocatrice du syndrome. Si elles donnent quelques succès dans les cas d'exostoses, d'enfoncements craniens, d'abcès encéphaliques ou de tumeurs de petit volume et parfaitement énucléables, il ne faut pas oublier qu'elles comptent plus d'insuccès éloignés que de réussites véritables. L'épi-

lepsie généralisée, en effet, est fonction de lésions microscopiques diffuses qui ne s'abordent pas avec le bistouri.

Les médications médicales ne méritent qu'une simple mention; on a essayé tour à tour l'opothérapie ovarienne (Toulouse et Marchand), testiculaire, thyroïdienne et hypophysaire, toutes avec un égal insuccès.

Le fait bien connu que les maladies fébriles intercurrentes ont une action inhibitrice sur les manifestations comitiales avait été condensé il y a longtemps déjà dans l'adage latin « *febris accedens spasmos solvit* ». Il a inspiré toute une nouvelle thérapeutique pyrétogénitique.

On a, de même, pour combattre l'état de choc hémoclasique aujourd'hui à la mode, pour expliquer les crises d'épilepsie, essayé successivement le venin de crotale, la vaccination antirabique, la sérothérapie antivenimeuse ou antidiphthérique. Les méthodes physiothérapiques se sont adressées au courant galvanique appliqué soit sur le cerveau (Althaus) ou sur le sympathique cervical (Baudalari). De toutes les méthodes par les agents physiques, la radiothérapie est la seule qui ne semble pas devoir être absolument rejetée; préconisée par Anglade, elle agirait directement sur la gliose diffuse qui est précisément la cause de l'épilepsie.

Médication sédative. — Quel que soit le cas d'espèce en présence duquel on se trouve, « le fait qu'un sujet répond à une infection, une intoxication, une gliose diffuse, de causes émotionnelles par une chute brusque de tension nerveuse, traduit une excitabilité spéciale de la cellule nerveuse aboutissant à son épuisement rapide. Ce fait indique absolument un traitement sédatif. » Cette notion est vieille et, longtemps, la thérapeutique a-t-elle été uniquement antispasmodique. Nous examinerons tour à tour les anciennes et les nouvelles méthodes thérapeutiques.

1° ANCIENNES MÉTHODES.

Nous ne citerons que pour mémoire les étranges pratiques rapportées par Cestan, et qui consistaient pour guérir l'épilepsie :

à courir sur une piste circulaire en tenant sous son bras gauche un canard blanc fraîchement tué, absorber de la fiente de caille en poudre, de la poudre de lézard desséché, de la poudre de chatte ou de taupe grillée, des excréments de lion, de la poudre de crâne d'un suicidé, etc. Nous examinerons successivement les divers médicaments sédatifs qui ont été prônés dans l'épilepsie. Nous ne retiendrons que les principaux, car, et c'est là un indice de leur inefficacité, tous ou à peu près ont été essayés.

Parmi les végétaux on a eu recours à la valériane, au datura, à l'opium, à la fève de calabar, à la coque du Levant, au jaborandi. Celui qui a eu le plus de faveur et que nous allons précisément retrouver tout à l'heure, est la belle-lone, vantée par Trousseau et Gubler en particulier.

Parmi les substances minérales, notons les sels de zinc, sous forme de pilules de Méglin dont la vogue fut grande au siècle dernier et, enfin, les sels de magnésie et de calcium.

Le véritable médicament antispasmodique de l'ancienne thérapeutique est le bromure de potassium. Son efficacité thérapeutique a résisté à l'épreuve du temps et persisté pendant un demi-siècle, employé seul ou associé aux autres bromures de sodium, d'ammonium, de trontium, de zinc, de camphre et de calcium, il diminue l'excitabilité réflexe du cerveau. Il a été donné jusqu'aux doses énormes de 25 grammes par jour. Nous n'avons pas à faire l'exposé complet de la question du traitement de l'épilepsie par le bromure, signalons que malgré ses inconvénients, malgré l'abrutissement qu'il provoque chez les malades, malgré les accidents cutanés et gastriques qu'il occasionne, il conserve encore quelques partisans systématiques de moins en moins nombreux. Il est encore pour le gros public le seul traitement de l'épilepsie.

2° TRAITEMENTS MODERNES.

La thérapeutique de l'épilepsie est entrée dans une phase véritablement active depuis moins de 10 ans, avec la médi-

cation borée et la médication par les hypnotiques du groupe des uréides.

Médication borée. — Préconisée autrefois par Folsom et Gowers, étudiée par Mairet, Féré et Manson, elle n'avait donné que des résultats incertains et semblait délaissée. Tout récemment, Pierre Marie, Crouzon et Bouttier reprenaient l'étude des sels de bore sous forme de tartrates associés boricopotassiques et boricosodiques.

Les auteurs parisiens et, après eux, un grand nombre d'expérimentateurs se déclarent pleinement satisfaits de cette nouvelle méthode bien supérieure aux bromures. Ils ne lui reconnaissent que de très rares insuccès qu'ils imputent à la sophistication du produit par des apothicaires peu consciencieux. Le tartrate boricopotassique pur à la dose quotidienne de 3 grammes jugulerait, pour Pierre Marie et Crouzon, les formes d'épilepsie les plus rebelles aux autres traitements.

Médication uréique. — La chimie synthétique allemande avait, dès 1912, isolé sous le nom de luminal, un produit dont l'action sédatrice et hypnotique était particulièrement marquée. En 1913, Pécheux consacrait sa thèse à l'étude du nouveau corps, vers la même époque, notre maître, M. le professeur Abadie, employait avec succès le luminal et en continuait l'usage pendant toute la durée de la guerre. Ce produit, difficile à trouver par suite des hostilités, parvenait en France par la voie détournée de Suisse ou de République Argentine. C'est depuis 1919 seulement, qu'une maison française a pu fabriquer un produit absolument analogue au luminal allemand.

Ce produit, comme tous ses succédanés, appartient au groupe des uréides qui est constitué par les diverses combinaisons de l'urée avec l'acide malonique, ces combinaisons donnent des dérivés barbituriques jouissant de propriétés hypnotiques très marquées. En faisant varier la nature du radical, qui est substitué aux atomes d'hydrogène de l'acide barbiturique ou malonylurique, on obtient toute une série de corps hypnogènes et sédatifs. Les principaux sont : le véronal, le dial, le som-

nifène, le nictal, la dialacétine et, enfin, le gardenal. Ce dernier non commercial désigne la phényléthylmalonylurée. Ce corps, largement expérimenté dans les services d'épilepsie depuis la date de l'armistice, s'est montré particulièrement actif sur les accidents moteurs. Sa posologie, son action thérapeutique et ses contre-indications ont fait l'objet d'un très grand nombre d'articles et de communications. Nous mentionnerons dans l'ordre chronologique celles de Raffegaù, de Maillard, de Ducoste, de Vincent, de Perrens, parmi les plus importantes.

Nous ne saurions mieux faire pour exposer l'action du gardenal que de reproduire les conclusions de la note princeps de Ducoste, à la Société médico-psychologique :

1° Le luminal a une action immédiate, héroïque, spécifique, contre les attaques convulsives. Dès le premier jour, ces attaques, quelles que soient leur ancienneté et leur fréquence, sont arrêtées. La dose usuelle est de 0 gr. 20 *pro die*.

2° Au début, les attaques sont remplacées par des vertiges, qui disparaissent à leur tour très rapidement.

3° On peut supprimer le luminal, au bout de quelques semaines ou de quelques jours, sans que réapparaissent les attaques.

4° Cependant, le luminal ne peut être considéré comme un médicament curatif, parce que les attaques et les vertiges sont remplacés par des équivalents, psychiques, délires, impulsions, fugues, et cela dès les premiers jours de son administration.

5° Or, l'épilepsie psychique présente, par elle-même, un pronostic qui, en certains cas, est immédiatement plus grave que celui de l'épilepsie convulsive, à cause des réactions antisociales.

6° En outre, il semble que la démence, la déchéance terminale de l'épileptique, puisse être l'aboutissant de l'épilepsie psychique, aussi bien que de la convulsive.

7° Le luminal, dont on est en droit d'attendre beaucoup contre l'élément « attaque convulsive », n'est donc pas sans inconvénients ni dangers.

8° Il est désirable qu'on tente d'associer le luminal à d'autres antiépileptiques : le bromure, peut-être la jusquiame, la belladone.

C'est de cette dernière considération, appuyée par la notion chaque jour confirmée d'accidents graves du sevrage brusque que sont nées les recherches de l'auteur parisien, sur l'utilité de l'administration de la belladone et de la caféine comme correctif du traitement de l'épilepsie par le gardenal.

Les associations médicamenteuses dans le traitement du mal comitial.

L'idée des associations médicamenteuses dans le traitement de l'épilepsie est peut-être aussi vieille que les médicaments antiépileptiques eux-mêmes. Les auteurs ont pensé que l'action combinée des médicaments se multipliaient au lieu de simplement s'additionner et quelle permettait ainsi l'emploi de doses moindres. Le fait est certain et vérifié empiriquement, en ce qui concerne les analgésiques, il ne paraît pas toujours en être de même pour les hypnotiques.

Nous ne passerons pas en revue toutes les combinaisons polypharmaceutiques des différents antispasmodiques; nous ne nous occuperons que des seuls médicaments usités avec succès.

La première association médicamenteuse est bien celle formée par le bromure de potassium, avec lequel on utilise simultanément l'action de l'élément bromé sur l'axe cérébro-spinal et celle d'un élément potassique sur la circulation générale. Les traitements polybromurés qui ont eu tant de vogue ne portaient pas d'autre principe. Les deux méthodes les plus usuelles dans cette voie sont celles de Flechsig et celles de Bechterew.

Dans la première, Flechsig donne pendant six semaines, tous les jours, une dose progressive et forte d'opium qu'il supprime ensuite brusquement et remplace par une forte dose de bromure qui sera décrue progressivement.

Dans la seconde, Bechterew associe le bromure à un toni-

que cardiaque destiné à combattre la congestion vaso-motrice cérébrale. Il choisit l'adonis vernalis, qu'il alterne avec la digitale.

Le bromure a été, par la suite, associé à tous les autres antispasmodiques, notamment à la picrotoxine et à la fève de Calabar. Trousseau l'associait à la belladone. Il a été de même combiné avec toutes les autres méthodes opothérapique ou sérothérapique. Il est vraisemblable que c'est à son action seule que sont dus les rares succès publiés à l'actif de ces associations.

L'apparition des méthodes nouvelles de traitement de l'épilepsie devait faire songer à associer entre eux ces médicaments individuellement si actifs. L'accouplement du tartrate boricopotassique et du gardenal a été réalisé d'abord par Pierre Marie, Crouzon et Bouttier, qui ont prescrit le sel de bore à la dose de 2 grammes par jour associé à 20 centigrammes de gardenal ou de véronal. Par la suite, de nombreuses communications venaient confirmer l'action heureuse de la combinaison gardenal-tartrate-boricopotassique. Regnard, à la Société de thérapeutique, Carrière, à la Société de neurologie, en 1922, se faisaient les champions de cette façon d'agir. Au cours de la discussion qui suivait la communication de Regnard, Barneix et d'autres auteurs soutenaient que dans le complex employé, l'action efficace appartient seule au luminal.

A côté des associations médicamenteuses destinées à renforcer l'action des composants, nous allons maintenant étudier une association dans laquelle intervient certains produits pour corriger quelques effets fâcheux de la substance active.

L'adjonction de la belladone et de la caféine au gardenal chez les épileptiques.

Le gardenal, nous l'avons vu, n'est pas sans inconvénients. C'est un médicament suspensif et non curatif, sitôt que l'on interrompt le traitement, les accès reparaissent au bout de quelques jours, son efficacité est incontestable, mais, dit Ducoste, il frappe trop fort, il juggle les attaques épileptiques mais « il opprime le jeu normal des centres moteurs », à la dose thérapeutique de 20 centigrammes, il installe souvent une torpeur physique qui constitue chez les malades une gêne très manifeste, en même temps l'activité cérébrale se rétrécit, l'attention s'émousse, l'ouvrier ne peut plus secouer sa paresse, l'intellectuel ne goutte plus de plaisir à l'exercice de son intelligence. » De plus, le gardenal provoque souvent un état de constipation opiniâtre dont se plaignent les malades, et enfin, dernière objection qui a son poids, étant encore un médicament spécialisé, entre les mains d'une seule maison, il est d'un emploi régulier assez onéreux.

Si cependant, poussé par ces considérations, on abaisse les doses, on voit les accidents se reproduire avec une violence souvent exagérée. Il y avait donc intérêt à essayer de corriger les mauvais effets du gardenal en conservant ses avantages. C'est dans la voie des associations médicamenteuses qu'à cherché Ducoste, qui s'est arrêté après bien des tâtonnements, à la belladone et à la caféine.

Nous avons eu la bonne fortune de voir une malade qui avait suivi avec succès ce traitement et de dépouiller plusieurs

autres observations analogues, que M. le docteur Molin de Teyssieu, a bien voulu nous confier. Nous allons examiner ci-dessous quelles sont les façons d'administrer cette thérapeutique, quelles en peuvent être les indications et les contre-indications, puis après avoir publié les faits cliniques qui étayaient notre travail, nous tenterons l'interprétation des résultats obtenus.

1° MODE D'EMPLOI.

La méthode a été expérimentée sur les malades d'un grand service d'épileptiques de la Seine par Ducoste, qui a recueilli une centaine d'observations portant sur dix-huit mois de traitement. Dans sa communication originale, faite à la Société médico-psychologique de Paris en juin 1921, l'auteur règle la technique. Il donne quotidiennement et d'une façon régulière, le gardenal associé à la belladone et à la caféine. Les doses de gardenal, primitivement 20 centigrammes au plus sont progressivement diminuées jusqu'à 10 centigrammes par jour. Par contre, l'article si précis sur la posologie de la substance active est moins formel sur celle des adjuvants. Il semble que les doses employées ne soient pas fixées *a priori* pour l'auteur parisien. Il spécifie que les doses tant de belladone que de caféine doivent être très faibles, elles doivent être trouvées après une série de tâtonnements, toujours d'après le même auteur, il n'y aurait à craindre aucun accident même chez les enfants de 3 ou 4 ans, en raison de la rapide élimination par le rein des trois produits utilisés.

Par la suite, inspirés de ces travaux de Ducoste, divers laboratoires ont préparé sous la forme spécialisée, des médicaments de composition analogue, les doses indiquées comme optima sont de 10 à 15 centigrammes de gardenal, 3 dixièmes de milligramme d'atropine et 10 à 15 centigrammes de caféine. Certains auteurs, Carrier, notamment, ont proposé de suspendre de temps en temps l'usage de la caféine et de la remplacer par de la strychnine, à la dose de 2 milligrammes par jour. L'administration de strychnine aux épileptiques

peut paraître paradoxale en raison des propriétés convulsivantes de ce produit. Hartenberg a montré que son action, loin d'être dangereuse, pouvait, sous conditions de doigté, être favorable.

Dans les observations que nous avons eues sous les yeux, la dose de gardenal est variable, elle est modifiée selon l'état du malade et sa tolérance particulière, elle oscille entre 10 et 20 centigrammes. En même temps qu'est absorbé le gardenal, suspendu un seul jour par mois, le malade prend chaque semaine, pendant trois jours, une pilule contenant 2 centigrammes d'extrait de belladone et 10 centigrammes de caféine. Dans une seule observation, les doses de caféine ont dû, sur la demande du malade, être réduites de moitié.

2° INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES.

La belladone avait déjà fait ses preuves dans le traitement de l'épilepsie; Trouseau, qui maniait d'ailleurs les médicaments à grosses doses, en donnait jusqu'à 20 centigrammes par jour. Il semble qu'elle n'agisse pas sur l'élément moteur, mais au contraire, ainsi que l'ont montré Pierret en France et Albertoni en Italie, sur les troubles psychiques et les équivalents épileptiques qui se montrent souvent en remplacement des accès moteurs chez les épileptiques traités par le gardenal. La belladone agit en outre sur les fibres musculaires lisses de l'intestin, elle est le remède de choix de la constipation, complication si habituelle du traitement par le gardenal.

On peut déduire de là quelles sont les indications de l'adjonction de la belladone au traitement par le gardenal : ce seront les formes à équivalents psychiques très fréquents, les formes vertigineuses en particulier. La belladone sera indiquée, en outre, chaque fois que le malade se plaindra de l'action défavorable de la phényléthylmalonilurée sur son intestin.

Quant à la caféine elle est surtout indiquée pour lutter contre la torpeur physique et intellectuelle créée par le garde-

nal. A faibles doses elle est sans effet sur le cœur et n'a qu'une action tonique générale des plus favorables. Elle lutte contre l'insomnie, excite les fibres lisses, et accroît la sécrétion intestinale. Les cas dans lesquels ces indications devront être remplies appellent son emploi.

3° CONTRE-INDICATIONS.

Notre expérience est trop restreinte pour pouvoir affirmer l'existence de contre-indications formelles à cette méthode. Les documents que nous avons consultés ne semblent pas faire mention d'inconvénients appréciables de l'adjonction de ces deux médicaments au gardenal. La littérature n'en signale pas.

S'il est certain que quelques malades ne tirent aucun bénéfice appréciable de cette association médicamenteuse, il ne ressort pas de faits déjà connus qu'aucun en ait ressenti de dommage sensible. Il n'existe donc, en résumé, aucune contre-indication susceptible d'être retenue à l'encontre d'une méthode qui, par ailleurs, se montre favorable, et qui permet de pallier à toute une série de petits mécomptes occasionnés par l'usage exclusif de la phényléthymalonilurée

IV

Observations.

OBSERVATION I (Inédite).

Jeanne L..., 49 ans, sans profession.

Antécédents héréditaires : Père comitial, mère cardiaque, trois frères et sœurs bien portants.

Antécédents personnels : Régée à 12 ans, mariée à 24 ans, trois grossesses, deux fausses couches, un enfant à terme mort-né. Pas de maladie de l'enfance, pas d'excès éthylique.

Histoire de la maladie : Première crise à 36 ans sans raison appréciable, début soudain, chute brusque, perte de connaissance, morsure de la langue. Deuxième crise un mois après. Depuis cette date, crises mensuelles.

Traitement : Bromure en 1920 et 1921, vingt-et-une crises pendant les deux années. En décembre 1921, état de mal, continuait à prendre 4 grammes de bromure par jour et un traitement iodomercurel.

En janvier 1922, 20 centigr. de gardenal, suppression des crises; les absences, qui étaient très rares, sont devenues beaucoup plus fréquentes.

En janvier 1923, éruption scarlatiniforme sans fièvre; durée huit jours; continuation du gardenal.

En fin septembre 1923, petit état de mal, durée trois jours; la malade avait suspendu son traitement sans avis médical, se croyant guérie.

D'octobre 1923 à mai 1924, 15 centigr. de gardenal par jour, associés à 10 centigr. de caféine et 2 centigr. de belladone, pris tous les trois jours. Pas de crise jusqu'en mai 1924. Les absences et les vertiges sont aussi beaucoup plus rares.

OBSERVATION II (Inédite)

Angèle C..., 35 ans, sans profession.

Rien à signaler dans les antécédents avoués.

A eu toutes les maladies banales de l'enfance, pas de traumatisme cranien. Régée à 13 ans, a été très malade à ce moment-là, ne peut préciser de quoi.

Histoire de la maladie : Depuis l'âge de 15 ans, crises convulsives à peu près hebdomadaires, début brusque, convulsions toniques, morsure de la langue, a en même temps des absences et des vertiges, traitement par le bromure, 5 gr. par jour. Aené bromique accusé, torpeur intellectuelle.

En 1919, prend du luminal, 30 centigr. par jour; suspension de tout accident comitial pendant un an et demi.

Dans le courant de 1921, réapparition des troubles, bien que le traitement soit continué. Les crises sont bi-mensuelles, puis redeviennent hebdomadaires.

Dans le courant de 1922 et 1923, essaie successivement le tartrate boricopotassique, puis la dialacétine et la borosodine; pas de résultat appréciable.

En juillet 1923, reprend du gardenal, 25 centigr.; suppression des crises, les vertiges sont plus fréquents. Les crises réapparaissent au début de 1924 tous les mois environ: présente des vertiges très pénibles et en même temps des accidents d'intolérance sous forme de torpeur intellectuelle et de dysarthrie.

On administre 15 centigr. de gardenal par jour, associés à 20 centigr. de caféine et 2 centigr. de belladone, tous les cinq jours. Depuis cette date, tolérance du gardenal, atténuation des vertiges, persistance des crises bi-mensuelles.

OBSERVATION III (Inédite).

Jules B..., 22 ans, étudiant.

Père brightique. A 9 ans, rubéol; à 10 ans, fièvre muqueuse; à 12 ans. souffre pendant plusieurs mois de céphalées violentes.

En août 1922, crise épileptique nocturne; en décembre 1922, nouvelle crise; en février 1923, crise plus violente, toujours nocturne, morsure de la langue, ecchymoses sous-conjonctivales, lassitude consécutive.

Depuis trois ans, état vertigineux angoissant causé par les sensations auditives; durée quelques secondes, pendant lesquelles il a de l'hyperacousie.

Voit le médecin neurologiste pour la première fois en février 1923; traitement par le gardenal associé à la caféine et à la belladone aux doses respectives de 20, 10 et 2 centigr. Suppression des vertiges, pas de crise jusqu'en juin 1924. Au début de ce mois, une crise nocturne.

OBSERVATION IV (Inédite).

Marius L..., représentant de commerce.

Père buveur. Chorée à 7 ans et à 13 ans. Rhumatisme articulaire à 14 ans. Marié, sa femme a eu deux fausses couches de trois mois. A été réformé pour insuffisance mitrale.

En mars 1921, après le coït, crise épileptique; en octobre 1922, nouvelle crise au café; en mars 1923, crise caractéristique; dans l'année 1923 a quatre crises.

Vu en mars 1924 : 15 centigr. de gardenal, 10 centigr. de caféine, 2 centigr. de belladone; n'a pas eu d'accident depuis.

OBSERVATION V (Inédite).

André S..., 28 ans, négociant.

Père artério-scléreux, a eu neuf frères et sœurs; mère, nombreuses fausses couches et enfants morts en bas âge; une tante hystérique.

Kératite interstitielle, paludisme en Orient. Marié depuis trois ans, deux enfants bien portants, nie la syphilis. Excès de boisson dès sa sortie du régiment.

En juillet 1922, ictus épileptiforme, morsure de la langue, torpeur intellectuelle consécutive, durée trois jours; Wassermann positif. Depuis cette époque, dans le courant de l'année 1923, cinq crises analogues malgré le traitement spécifique.

En décembre 1923, modération du traitement spécifique qui avait été fait à grosses doses arsenicales, 10 centigr. de gardenal par jour et 2 centigr. de belladone; pas d'accident depuis cette date.

OBSERVATION VI (Inédite).

Jeanne R..., 22 ans, sans profession. Rien dans les antécédents héréditaires ou personnels.

Convulsions à 12 mois et à 18 mois; étant enfant, avait des absences. A 7 ans, crise épileptiforme; à 13 ans, nouvelle crise avec perte de connaissance; à 18 ans, grande crise avec deux jours de convulsion consécutive. A partir de cette époque les crises se rapprochent. En 1922, deux crises par mois. Dans l'intervalle, vertiges de très courte durée. Suit un traitement bromuré régulier avec régime déchloruré. Persistance des accidents.

En janvier 1923, les crises sont devenues plus fréquentes et plus violentes. Mise au gardenal, 25 centigr.; suspension des crises jusqu'en janvier 1924, persistance des vertiges.

A ce moment, réduction de la dose de gardenal à 20 centigr., adjonction de caféine, 10 centigr. et atropine, 1/8^e de milligramme, pris tous les trois jours. Les accidents vertigineux ont disparu. N'a présenté, en 1924, qu'une crise en six mois.

OBSERVATION VII (Inédite).

Suzanne D..., 22 ans, sans profession.

Antécédents mal connus, n'aurait jamais été malade étant enfant. Première crise à 14 ans, à la suite d'une frayeur; depuis, les crises se sont reproduites régulièrement. Trois crises mensuelles la première année. Prend du bromure, reste deux mois sans crise; les crises augmentent ensuite jusqu'à six par mois, décroissent, puis réaugmentent pour redécroître en nombre vers la seizième année.

A 17 ans, exagération des crises, 15 par mois. Dans l'intervalle des crises, des grandes crises comitiales caractéristiques, a des absences et des vertiges. Dans sa dix-huitième année les crises sont retombées

à trois par mois. Au cours de sa dix-neuvième et vingtième année, nouvelle ascension progressive du nombre de crises qui montent à dix-huit par mois en octobre 1920.

A ce moment, 20 centigr. de gardenal sont donnés par jour. Suppression des crises pendant quatre mois, persistance des vertiges; aurait en même temps des petits ictus confusionnels.

Administration de 10 centigr. de caféine et de 3 centigr. d'extrait de belladone tous les cinq jours; depuis cette époque, atténuation des vertiges, suppression des ictus confusionnels. Trois crises convulsives par mois.

OBSERVATION VIII (Inédite).

Jules P..., 40 ans, négociant.

Père mort de bronchite, mère hémiplegique, une sœur aliénée.

Dans ses antécédents personnels on ne relève aucun fait susceptible d'être retenu. Première crise convulsive à l'âge de 8 ans; jusqu'à 18 ans, n'avait des crises que deux fois par an; depuis cette époque, a des accidents de plus en plus fréquents, tous les quinze jours environ.

Dans l'intervalle présente des vertiges et des absences à peu près tous les trois ou quatre jours, a pris régulièrement pendant plusieurs années du bromure, a fait usage de façon irrégulière de diverses spécialités antiépileptiques.

Prend du gardenal dès 1913, sous la forme du produit allemand, avait antérieurement une moyenne de 25 crises par an et d'une centaine de vertiges; sous l'influence du nouveau traitement à la dose de 30 centigr., la moyenne des crises est tombée à 4. N'a jamais manifesté d'accident d'intolérance, sauf un peu de constipation dans les premiers mois qui ont suivi le commencement du traitement, par la phényléthylmalonilurée.

A la fin de 1920, étant en voyage, éprouve des difficultés pour se procurer du luminal. A successivement six crises convulsives en huit jours, reprend son traitement aux mêmes doses, vague à ses occupations et n'a plus que quatre à cinq crises par an.

Depuis le début de 1923, prend seulement 15 centigr. de gardenal associés à 10 centigr. de caféine et à 2 centigr. d'extrait de belladone.

OBSERVATION IX (Inédite).

Pierre B..., 16 ans. Rien dans ses antécédents héréditaires.

Né à terme, se montre précoce, congestion pulmonaire à 3 mois; va à l'école jusqu'à 14 ans, se montre bon élève, un peu capricieux. Coqueluche à 15 ans.

En septembre 1920, à 14 ans, chute brusque, perte complète de connaissance, cyanose, pas de convulsion, lassitude physique consécutive, durée un quart d'heure. Huit mois après, nouvelle crise, annoncée par un vertige; a eu le temps de monter un escalier; s'est mordu la langue. Sept mois après, nouvelle crise subite; depuis, les crises sont mensuelles, a des vertiges qui sont plus fréquents et plus intenses dans les jours qui suivent la crise.

Examiné pour la première fois en septembre 1922, les crises débutaient par une algie brachiale droite. On a pensé à la possibilité d'une lésion circonscrite. Les investigations ultérieures et l'évolution n'ont pas confirmé cette idée.

Traitement : Gardenal, 10 centigr.; belladone, 3 centigr.; caféine, 10 centigr. Pas d'accidents comitiaux durant toute l'année 1923. Un seul en mars 1924, persistance des vertiges.

OBSERVATION X (Inédite).

Pierre C..., 27 ans, comptable. Blessé en septembre 1914 par shrapnell, région occipito-pariétale gauche; perte de connaissance, durée trois heures; hémiparésie droite, pas de trouble de la vue, régression en cinq mois.

A eu une première crise immédiatement après sa blessure; pendant un mois, crises convulsives très fréquentes; est resté ensuite deux ans sans avoir de crises, n'avait fait aucun traitement.

Les premières crises ont eu un caractère nettement jacksonnien; commençait à être paralysé du bras droit, puis convulsion dans le petit doigt; le cou se tournait vers la droite, souffrait violemment et ne perdait pas complètement connaissance.

Après six mois, les crises ont été généralisées : sensation de vide dans le cerveau, chute, bruits, perte de connaissance, les convulsions prédominent du côté droit. Avait des crises tous les huit jours.

Opéré en janvier 1921 (Rocher) : cranioplastie, extraction du projectile restant, administration de 10 centigr. de gardenal; les crises deviennent moins fréquentes, mais reparaissent dès que le malade cesse de prendre du gardenal. Dans le courant de 1923, accuse une torpeur intellectuelle prononcée, dit ne pouvoir se livrer à aucun travail, vertiges fréquents, crise mensuelle.

Prend alors, en outre du gardenal, 20 centigr. de caféine et 2 centigr. de belladone.

Les crises et les vertiges s'espacent; à environ une crise tous les quatre mois.

En juin 1924, accuse, après la prise des pilules caféine et belladone, un état de surexcitation et d'énervement anormaux; pas de trouble du côté du cœur. La dose de caféine est réduite à 10 centigr.; le malade ne s'est pas plaint depuis.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS CLINIQUES.

Les dix observations que nous publions ci-dessus ne nous sont pas personnelles; elles proviennent de malades de clientèle de ville. Il nous a paru plus intéressant de nous adresser à cette catégorie de malades qu'à ceux de services hospitaliers. Parmi les épileptiques, en effet, seuls les malades de clientèle peuvent être suivis assez longtemps, ceux venant dans les hôpitaux appartiennent à la classe pauvre, n'y viennent qu'à l'occasion d'un redoublement d'accidents ou d'épisodes aigus; il est difficile de suivre ensuite les effets d'un traitement irrégulièrement pratiqué.

Cette étude a été déjà faite en ce qui concerne les épileptiques d'asile, par Ducoste, qui s'est appuyé sur son expérience sur une centaine de cas pour formuler les conclusions qui ont inspiré notre travail.

Les malades auxquels se rapportent les documents cliniques que nous publions appartiennent à des milieux sociaux très

différents. Leur condition de vie se trouve donc dissemblable. Ils sont d'âge et de profession souvent opposés. Nous avons un nombre à peu près égal d'hommes et de femmes. L'expérience de la valeur thérapeutique de l'association médicamenteuse à laquelle nous faisons allusion prend donc plus de poids par la diversité des sujets sur lesquels elle a été essayée.

Nous allons, dans ces quelques lignes, essayer de dégager l'interprétation clinique et pratique qui peut découler de ces faits, et voir en quoi elle concorde avec celle donnée par l'auteur parisien. Cette interprétation sera prudente car l'incertitude du mécanisme intime d'une action thérapeutique dicte toujours les plus grandes réserves. Nous n'indiquerons donc que les points qui ne paraissent pas soulever d'objection radicale.

Dans tous les cas à peu près, il semble bien qu'il s'agisse d'épilepsie essentielle; dans nos observations 1 et 5, la syphilis, cependant, pouvait être suspectée. Le traitement spécifique y est resté sans effet, notre observation 10 concerne un cas d'épilepsie traumatique. C'est le seul cas dans lequel l'efficacité ait paru moindre. Est-ce à dire que l'association gardenal-belladone-caféine est contre-indiquée dans l'épilepsie traumatique ? Nous ne le pensons pas, et l'expérimentation dans ce cas mériterait d'être poursuivie.

La nature étiologique de l'épilepsie ne semble donc pas avoir d'influence sur les résultats que l'on peut attendre du traitement par le procédé auquel nous faisons allusion; toutes les formes de l'épilepsie sont également susceptibles d'en bénéficier. C'est qu'il s'agit d'une médication symptomatique, sédative et non médication étiologique.

Un autre point qui apparaît comme certain, c'est que, dans l'association gardenal-belladone-caféine, la part utile et véritablement efficace appartient au gardenal; dans toutes nos observations, en effet, nous voyons que des crises très nombreuses ont pu être diminuées, parfois être supprimées, sous l'action seule de phényléthylmalonilurée. L'action antiépileptique de la belladone cependant signalée et utilisée autrefois par Trousseau

paraît faible isolément. Quant à celle de la caféine, il est inutile de souligner qu'elle est nulle.

L'adjonction de ces deux corps au médicament véritablement spécifique des accidents épileptiques moteurs permet de parer à un certain nombre de petits inconvénients que présente son administration régulière et que nous avons signalée plus haut.

Le premier avantage consiste en la possibilité déjà signalée par Ducoste, de réduire les doses de gardenal. Nous avons vu par nos observations qu'il était possible de descendre dans certains cas jusqu'à 10 centigrammes, comme dose d'entretien. En aucun cas il n'a été possible de supprimer complètement la phényléthylmalonilurée sans s'exposer aux accidents de sevrage grave.

La belladone et la caféine paraissent avoir, en outre, une action certaine sur les vertiges qui, en général, se montrent plus nombreux pendant le traitement par le gardenal en substitution des crises motrices supprimées. Il nous est impossible de dire si ces médicaments agissent directement sur le vertige épileptique ou s'ils suppriment simplement des accidents d'intolérance au gardenal.

Il est certain qu'ils permettent une accoutumance plus facile aux médicaments, habituellement toujours difficile à se faire, et que grâce à leur action on ne note aucune des misères relevées par les auteurs au cours de la crise régulière du gardenal. Dans deux cas, observations 1 et 2, nous avons assisté à des accidents d'intolérance sérieux sous forme d'éruption scarlatiniforme ou de dysarthrie, qu'il était logique d'imputer au gardenal. Ces accidents ne se sont pas reproduits après que les malades eurent pris de la belladone et de la caféine.

L'administration associée de ces deux corps à la phényléthylmalonilurée s'est enfin montrée sans contre-indication véritable. Elle peut être prolongée sans danger, nous l'avons vue plusieurs années sans inconvénients, sous condition de n'employer que des doses faibles et d'une façon régulière mais discontinue.

CONCLUSIONS

I. — La thérapeutique de l'épilepsie paraît avoir trouvé dans les dérivés uréiques et en particulier dans la phényléthylmalonilurée ou gardenal un médicament véritablement spécifique des accidents moteurs.

II. — A côté des avantages considérables qu'il a sur toutes les autres médications, le gardenal présente néanmoins un certain nombre d'inconvénients : danger du sevrage brutal, multiplication des équivalents qui ne paraissent pas influencés, accidents d'intolérance dans la phase d'accoutumance et enfin prix élevé du traitement à fortes doses.

III. — Il est possible de pallier à la plupart de ces inconvénients en associant au gardenal la belladone et la caféine à doses faibles.

IV. — Dans l'association gardenal-belladone-caféine, l'action efficace paraît appartenir au gardenal seul.

V. — L'adjonction de belladone et de caféine permet de diminuer les doses de gardenal, agit sur les équivalents et facilite l'accoutumance au médicament actif.

VI. — Ce traitement mixte, sans contre-indications véritables, peut être continué longtemps sans danger.

VU : *Le Doyen,*
C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER ;
Le Président,
R. CRUCHET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 9 juillet 1924.
Le Recteur de l'Académie,
F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

- CESTAN. — Les épilepsies. Paris, 1922, Flammarion, éditeur.
- L. CHEINISSE. — Traitement de l'épilepsie par la phényléthylmalonylurée (luminal). *Presse médicale*, août 1920, p. 598.
- La valeur de la phényléthylmalonylurée dans le traitement de l'épilepsie. *Presse médicale*, 14 janvier 1922.
- CLARKE. — Le traitement de l'épilepsie. *Journ. of the American med. Associat.*, 9 février 1918; *Revue neurologique*, 1923, II, p. 275.
- DEHAUSSY. — Les traitements actuels de l'épilepsie. Notes pratiques de biologie et de biochimie, n° 3, 1924.
- DESAGE. — L'épilepsie est-elle curable? *Bulletin de la Société médicale d'Oran*, juin 1923, p. 3.
- * DUCOSTÉ. — Notes sur le traitement de l'épilepsie par la phényléthylmalonylurée. *Annales médico-psychologiques*, séance du 27 juin 1921.
- GOLLA. — Luminal contrasted with bromide in epilepsy. *British med. Journ.*, août 1921.
- HARTEMBERG. — Les conditions favorisantes des paroxysmes épileptiques. *Presse médicale*, 30 avril 1924.
- MAILLARD. — Épilepsie et luminal. Société de psychiatrie, 17 juin 1920.
- MOLIN DE TEYSSIEU. — Le traitement des crises nerveuses en clientèle. *Bulletin médical de Bordeaux*, n° 6, mai 1924.
- PADAVANI. — Activité sédative et antiépileptique du luminal. *Gazeta degli ospedal i delle cliniche*, 1919, n° 116.
- PECHEUX. — De l'emploi du luminal dans l'épilepsie. Thèse de Lille, 1913.
- PENEL. — A propos de l'action de l'atropine sur les crises épileptiques. *Presse médicale*, 11 juin 1924.

- PERRENS et DESPORT. — Le gardenal dans le traitement de l'épilepsie. *Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, 31 juillet 1921.
- RAFFEGEAU. — De l'emploi du luminal dans l'épilepsie. Société médico-psychologique, 22 décembre 1919.
- RIMBAUD. — Le traitement actuel de l'épilepsie maladie. *Sud médical*, 15 mars 1922, p. 2235.
- ROUBINOVITCH et LAUZIER. — Contribution à l'étude comparée des divers traitements actuels de l'épilepsie. *Annales médico-psychologiques*, janvier 1921.
- SABRAZÈS. — L'absence comitiale. *Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, juin 1921.
- WECHSLER. — The treatment of epilepsy. *Med. record.*, 22 octobre 1921.

